

PENGARUH PEMBERIAN ANTIBIOTIK SIPROFLOKSASIN DAN AMOKSISILIN PADA EFEKTIVITAS RADIOFARMAKA ^{99m}Tc-SIPROFLOKSASIN UNTUK PENYIDIK INFEKSI

Rizky Juwita Sugiharti, Iim Halimah dan Maula Eka Sriyani

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan, Jl. Tamansari No. 71 Bandung, 40132
wita@batan.go.id

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN ANTIBIOTIK SIPROFLOKSASIN DAN AMOKSISILIN PADA EFEKTIVITAS RADIOFARMAKA ^{99m}Tc-SIPROFLOKSASIN UNTUK PENYIDIK INFEKSI. Dalam pemanfaatan ^{99m}Tc-siprofloksasin sebagai radiofarmaka penyidik infeksi di kedokteran nuklir terdapat resiko interaksi antara ^{99m}Tc-siprofloksasin dengan antibiotik yang sedang digunakan oleh pasien. Interaksi tersebut akan berdampak pada interpretasi dan keakuratan diagnosis dari suatu pencitraan, dimana antibiotik yang digunakan akan berkompetisi dengan ^{99m}Tc-siprofloksasin dalam mengikat suatu binding site. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efisiensi ikatan ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh bakteri *E. coli* dan *S. aureus* dengan adanya siprofloksasin dan amoksisilin dengan menghitung nilai persentase up take. Hasil uji memberikan nilai persentase up take ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh *E. coli* dan *S. aureus* masing-masing sebesar 52,11 dan 60,13. Persentase up take radiofarmaka ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh *E. coli* yang diberi perlakuan siprofloksasin selama 1, 2 dan 24 jam masing-masing sebesar 48,35; 47,97 dan 25,27. Sementara persentase up take radiofarmaka ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh *S. aureus* yang diberi perlakuan siprofloksasin selama 1, 2 dan 24 jam sebesar 57,91; 50,98 dan 47,62. Persentase up take radiofarmaka ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh bakteri *E. coli* yang diberi perlakuan amoksisilin selama 1, 2 dan 24 jam masing-masing sebesar 51,61; 43,96 dan 35,70. Sementara persentase up take radiofarmaka ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh *S. aureus* yang diberi perlakuan amoksisilin selama 1, 2 dan 24 jam masing-masing sebesar 52,18; 50,72 dan 38,79. Dari hasil uji pendahuluan ini dapat disimpulkan bahwa pemberian antibiotik menurunkan nilai up take ^{99m}Tc-siprofloksasin.

Katakunci: ^{99m}Tc-siprofloksasin, interaksi obat-radiofarmaka, persentase up take

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF CIPROFLOXACIN AND AMOXICILLIN TREATMENT ON THE EFFECTIVITY OF ^{99m}Tc-CIPROFLOXACIN FOR INFECTION IMAGING. In the application of ^{99m}Tc-ciprofloxacin for infection imaging in nuclear medicine there is a risk of interaction between ^{99m}Tc-ciprofloxacin and antibiotics that are being used by patients. Such interactions will have an impact on the interpretation and diagnosis accuracy of the image, where antibiotics will compete with ^{99m}Tc-ciprofloxacin in the binding site. This study was conducted to determine the efficiency of ^{99m}Tc-ciprofloxacin binding by *E. coli* and *S. aureus* in the presence of ciprofloxacin and amoxicillin by calculating the percentage of up take. The results showed that the up take percentage of ^{99m}Tc-ciprofloxacin by *E. coli* and *S. aureus* were 52.11 and 60.13 respectively. The up take percentage of ^{99m}Tc-ciprofloxacin by *E. coli* treated with ciprofloxacin for 1, 2 and 24 hours were 48.35, 47.97 and 25.27 respectively. While the up take percentage of ^{99m}Tc-ciprofloxacin by *S. aureus* treated with ciprofloxacin for 1, 2 and 24 hours were 57.91, 50.98 and 47.62 respectively. The up take percentage of ^{99m}Tc-ciprofloxacin by *E. coli* treated with amoxicillin for 1, 2 and 24 hours were 51.61, 43.96 and 35.70 respectively, while the up take percentage of ^{99m}Tc-ciprofloxacin by *S. aureus* treated with amoxicillin for 1, 2 and 24 hours were 52.18, 50.72 and 38.79 respectively. From this preliminary study, it can be concluded that the administration of antibiotics would decrease the up take value of ^{99m}Tc-ciprofloxacin.

Keywords: ^{99m}Tc-ciprofloxacin, drug interaction-radiopharmaceutical, up take percentage

1. PENDAHULUAN

Infeksi adalah keadaan masuknya mikroorganisme patogen ke dalam tubuh makhluk hidup kemudian berkembangbiak dan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan tubuh yang ditandai dengan timbulnya berbagai macam gejala penyakit. Keberadaan metode pencitraan berbasis teknik nuklir menggunakan radiofarmaka yang spesifik, dapat membantu menentukan daerah terjadinya infeksi dengan cepat dan tepat terutama pada kasus *deep seated infection* [1-3].

^{99m}Tc -siprofloksasin adalah radiofarmaka antibiotik untuk diagnosis infeksi yang dikembangkan oleh Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – Badan Tenaga Nuklir Nasional (PSTNT-BATAN) [4-6]. Kehandalan ^{99m}Tc -siprofloksasin sebagai radiofarmaka untuk diagnosis infeksi telah terbukti berdasarkan rangkaian uji pra klinis pada hewan percobaan dan uji klinis pada manusia [7-10].

Seiring dengan pemanfaatan radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin di kedokteran nuklir maka bertambah pula kecenderungan meningkatnya resiko interaksi antara ^{99m}Tc -siprofloksasin dengan obat-obatan, khususnya antibiotik yang sedang digunakan oleh pasien. Interaksi obat dengan radiofarmaka (*A drug - radiopharmaceutical interaction*) didefinisikan sebagai obat yang dapat menyebabkan perubahan dalam biodistribusi suatu radiofarmaka. Hal ini akan sangat berdampak pada interpretasi dan keakuratan diagnosis dari suatu pencitraan terhadap fisik pasien sehingga dapat menyebabkan kesalahan diagnosis dan perubahan dalam rencana pengobatan [11-13]. Pada interaksi antara ^{99m}Tc -siprofloksasin dengan antibiotik yang sedang digunakan, antibiotik diduga akan berkompetisi dengan radiofarmaka dalam mengikat suatu *binding site*, sehingga akan berpengaruh terhadap efektivitas ^{99m}Tc -siprofloksasin sebagai radiofarmaka penyidik infeksi.

Berdasarkan paparan diatas maka sangatlah penting bagi PSTNT-BATAN sebagai salah satu lembaga litbang yang telah mengembangkan kit diagnostik untuk penyidik infeksi dapat membuat dokumen yang mengidentifikasi interaksi antibiotik dengan radiofarmaka penyidik infeksi.

Penelitian dilakukan dengan menguji secara *in vitro* efisiensi ikatan ^{99m}Tc -siprofloksasin dengan bakteri *Escherichia coli* (*E. coli*) dan *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) dengan adanya dua jenis antibiotik yaitu siprofloksasin dan amoksisilin. Antibiotik siprofloksasin dan

amoksisilin dipilih karena dua jenis antibiotik ini merupakan antibiotik yang banyak digunakan dalam pengobatan penyakit infeksi di Indonesia [14]. Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh data interaksi antibiotik dengan radiofarmaka penyidik infeksi, sehingga membantu klinisi di kedokteran nuklir untuk dapat memberikan diagnosis yang akurat dan memberikan kontribusi yang positif terhadap perawatan pasien yang memanfaatkan teknik nuklir untuk diagnosis dan terapi suatu penyakit.

2. TATAKERJA

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pencacah saluran tunggal/*Single Channel Analyzer* (ORTEC 2890), *laminar air flow* (BBL), *dose calibrator* (Victoreen, model 139000N), *incubator* (Memmert), *water bathshaker* (Lab companion), *centrifuge* (Hettich) dan autoklaf (Hirayama).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah antibiotik siprofloksasin.HCl (Zhejiang Guobang Pharmaceutical-Cina), amoksisilin (Zhongrun Pharmaceutical, Inner Mongolia), bakteri *S. aureus* dan *E. coli* (diperoleh dari Balai Besar POM Bandung), larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ (diperoleh dari generator Polatom), larutan standar Mc Farland (Bio Merieux), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (E. Merck), asam tartrat (E. Merck), akuabides steril pro injeksi dan NaCl fisiologis (IPHA Lab.), HCl (E. Merck), NaOH (E. Merck), etanol (E. Merck), amonia (E. Merck), metil etil keton (E. Merck), ITLC-SG (PALL Scientific), kertas kromatografi Whatman 1. Semua pereaksi dialiri nitrogen sebelum digunakan.

2.1. Penyiapan media uji dan penyiapan bakteri

Peremajaan bakteri *E. coli* dan *S. aureus* dilakukan dengan menggunakan media *Nutrient Agar*. Pembuatan suspensi bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dilakukan dengan cara melarutkan masing-masing bakteri ke dalam larutan NaCl fisiologis, kemudian membandingkan kekeruhan dengan standar Mc. Farland 0.5.

2.2. Uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

Beberapa seri dari tabung yang berisi medium cair *nutrient broth* yang mengandung kadar antibiotik dari konsentrasi rendah ke tinggi kemudian diinokulasi masing-masing dengan bakteri *E. coli* dan *S. aureus* dan diinkubasi pada temperatur 37°C selama 18-24 jam. Setelah inkubasi, tabung-tabung tersebut diamati

pertumbuhan bakteri. Konsentrasi terendah dari antibiotik yang menghambat pertumbuhan bakteri terlihat dengan tidak adanya kekeruhan dari medium cair [15].

2.3. Penyiapan kit cair radiofarmaka siprofloksasin

Sebanyak 1 mL larutan siprofloksasin (2 mg/mL NaCl fisiologis) ditambahkan dengan 100 µL larutan SnCl₂ (1 mg/2 mL HCl 0,01 N) dan 100 µL larutan asam tartrat 0,04 N. Setelah itu, pH diatur menjadi pH 3,0 dengan penambahan NaOH 0,01 N atau HCl 0,01 N. Kemudian ditambahkan larutan natrium perteknetat (Na^{99m}TcO₄) dengan aktivitas 1-2 mCi/0,3 mL. Larutan tersebut diinkubasi selama 10 menit pada temperatur kamar. Kemurnian radiokimia ditentukan menggunakan metode kromatografi kertas dengan fasa diam dan fasa gerak masing-masing kertas kromatografi Whatman 1 dan metil etil keton serta ITLC-SG dan campuran etanol:air:amonia dengan perbandingan 2:5:1 [4].

2.4. Uji up take ^{99m}Tc-siprofloksasin oleh bakteri

Pada kelompok pertama, sebanyak 100 µL radiofarmaka ^{99m}Tc-siprofloksasin dimasukkan ke dalam tabung reaksi berisi 2 mL larutan NaCl fisiologis 0,9% yang mengandung 10⁷ bakteri/mL. Campuran diinkubasi pada temperatur 37°C selama 1 jam di dalam *water bath shaker*. Setelah waktu inkubasi selesai ke dalam tabung sentrifugasi ditambahkan TCA 10% sebanyak 500 µL. Kemudian disentrifugasi selama ± 5 menit, lalu endapan dan supernatan dipisahkan. Fraksi endapan ditambahkan 1 mL larutan NaCl fisiologis 0,9%, divortex, disentrifuge selama ± 5 menit dan dipisahkan kembali filtrat dan endapannya. Proses ini diulang sebanyak dua kali. Selanjutnya endapan dan filtrat dicacah dengan *Single Channel Analyzer*.

Pada kelompok kedua, ke dalam tabung reaksi berisi 2 mL larutan NaCl fisiologis 0,9% yang mengandung 10⁷ bakteri/mL dimasukkan masing-masing antibiotik siprofloksasin dan amoksisilin dengan konsentrasi sesuai dengan masing-masing KHM. Campuran larutan diinkubasi pada temperatur 37°C selama 1, 2 dan 24 jam di dalam *water bath shaker*. Setelah waktu inkubasi selesai sebanyak 100 µL radiofarmaka ^{99m}Tc-siprofloksasin dimasukkan ke dalam campuran larutan dan diinkubasi pada temperatur 37°C selama 1 jam di dalam *water bath shaker*. Selanjutnya dilakukan prosedur yang sama seperti pada kelompok pertama.

Perhitungan persentase ikatan pada bakteri diperoleh dengan cara perhitungan pada pers. (1) [16,17]:

$$\% \text{ ikatan pada bakteri} = \frac{\text{cacahan endapan}}{\text{cacahan (endapan+supernatan)}} \times 100\% \quad (1)$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Konsentrasi hambat minimum siprofloksasin dan amoksisilin diketahui dengan membuat beberapa seri tabung yang berisi *nutrient broth* yang mengandung kadar siprofloksasin dan amoksisilin dari konsentrasi rendah ke tinggi. Rentang KHM untuk siprofloksasin terhadap golongan bakteri *Enterobacteriaceae* adalah sebesar 0,004 – 128 mg/L dan terhadap golongan bakteri *Staphylococci* adalah sebesar 0,06 – 128 mg/L. Selanjutnya rentang konsentrasi hambat minimum untuk amoksisilin terhadap golongan bakteri *Enterobacteriaceae* adalah sebesar 0,25 – 128 mg/L dan terhadap golongan bakteri *Staphylococci* adalah sebesar 0,03-128 mg/L[15]. Pada setiap tabung kemudian diinkubasi masing-masing dengan bakteri *E. coli* dan *S. aureus*, kemudian diinkubasi pada temperatur 37° C selama 18-24 jam. Hasil pengamatan KHM dari siprofloksasin dan amoksisilin yang menghambat pertumbuhan bakteri terlihat dengan tidak adanya kekeruhan dari medium cair adalah sebagai berikut; KHM siprofloksasin terhadap *E. coli* dan *S.aureus* masing-masing sebesar 0,06 ± 0,02 mg/L dan 0,5 ± 0,19 mg/L, sedangkan KHM amoksisilin terhadap *E. coli* dan *S. aureus* masing-masing sebesar 1 ± 0,00 mg/L dan 0,25 ± 0,00 mg/L (Tabel 1).

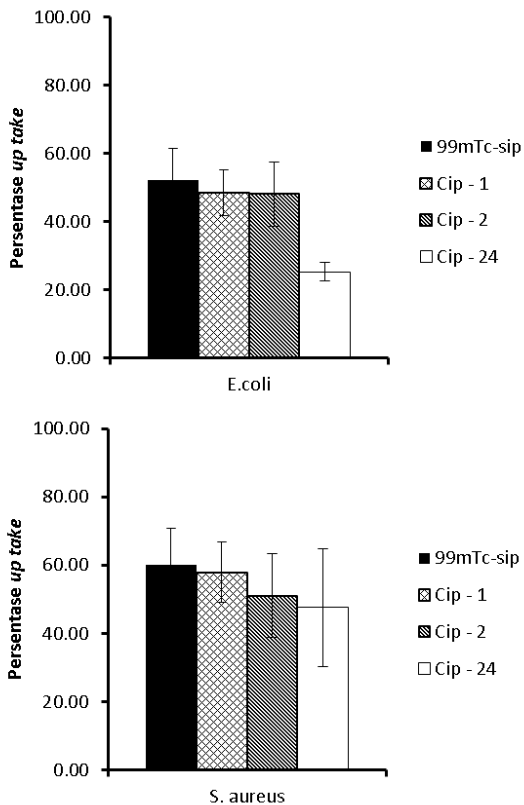
Tabel 1. Hasil uji KHM siprofloksasin.HCl dan amoksisilin terhadap *E. coli* dan *S.aureus*

Antibiotik	Bakteri	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Staphylococci</i>
Siprofloksasin .HCl		
Rentang KHM (mg/L)	0,004 – 128 mg / L	0,06 – 128 mg / L
KHM hasil uji (mg/L)	0,06 ± 0,02 mg / L (n = 3)	0,5 ± 0,19 mg / L (n = 3)
Amoksisilin		
Rentang KHM (mg/L)	0,25 – 128 mg/L	0,03-128 mg/L
KHM hasil uji (mg/L)	1 ± 0,00 mg/L (n = 3)	0,25 ± 0,00 mg/L (n = 3)

Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -siprofloksasin yang digunakan untuk uji *up take* bakteri adalah sebesar $> 90\%$.

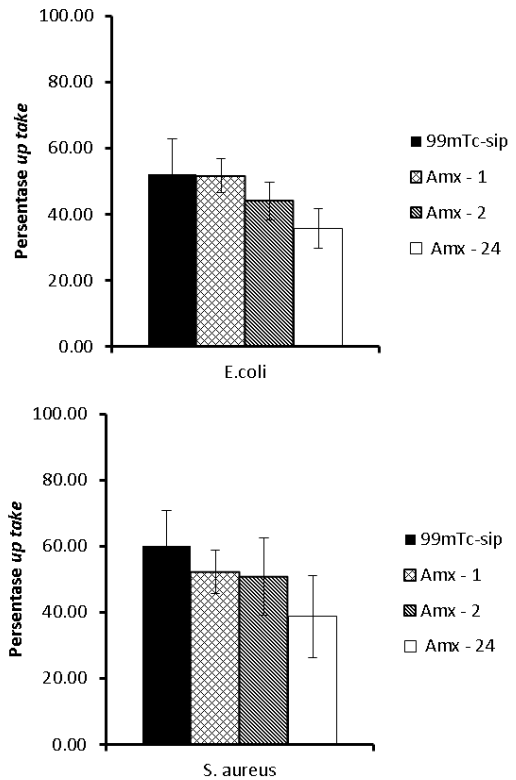
Data pengamatan persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2. Persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin oleh *E. coli* dan *S. aureus* masing-masing sebesar $52,11 \pm 9,27$ dan $60,13 \pm 10,66$.

Pada Gambar 1, persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin yang diberi perlakuan siprofloksasin selama 1, 2 dan 24 jam pada bakteri *E. coli* adalah sebesar $48,35 \pm 6,77$; $47,97 \pm 9,38$ dan $25,27 \pm 2,73$, sedangkan persentase *up take* pada bakteri *S. aureus* adalah sebesar $57,91 \pm 8,94$; $50,98 \pm 12,27$ dan $47,62 \pm 17,28$.



Gambar 1. Persentase *up take* ^{99m}Tc -siprofloksasin dengan adanya antibiotik siprofloksasin

Ket gambar: dimana ^{99m}Tc -sip merupakan kontrol, Cip-1 adalah suspensi bakteri yang diberikan siprofloksasin selama 1 jam, Cip-2 adalah suspensi bakteri yang diberikan siprofloksasin selama 2 jam dan Cip-3 adalah suspensi bakteri yang diberikan siprofloksasin selama 24 jam



Gambar 2. Persentase *up take* ^{99m}Tc -siprofloksasin dengan adanya antibiotik amoksisilin

(ket gambar dimana ^{99m}Tc -sip merupakan kontrol, Amx-1 adalah suspensi bakteri yang diberikan amoksisilin selama 1 jam, Amx-2 adalah suspensi bakteri yang diberikan amoksisilin selama 2 jam dan Amx-3 adalah suspensi bakteri yang diberikan amoksisilin selama 24 jam)

Pada Gambar 2, dapat dilihat persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin oleh bakteri *E. coli* yang diberi perlakuan amoksisilin selama 1, 2 dan 24 jam diperoleh masing-masing sebesar $51,61 \pm 5,10$; $43,96 \pm 5,78$ dan $35,70 \pm 6,10$. Persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin oleh *S. aureus* yang masing-masing diberi perlakuan amoksisilin selama 1, 2 dan 24 jam diperoleh masing-masing sebesar $52,18 \pm 6,58$; $50,72 \pm 11,69$ dan $38,79 \pm 12,4$.

E. coli merupakan bakteri gram negatif penyebab infeksi pada saluran kemih dan saluran pencernaan. Pengobatan utama untuk infeksi ini biasanya menggunakan antibiotik siprofloksasin yang diberikan secara oral. Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan kuinolon yang bekerja dengan cara menghambat sintesis asam nukleat (DNA girase) dan bersifat bakterisid.

S. aureus merupakan bakteri gram positif yang ditemukan pada infeksi kulit dan infeksi

pernafasan. Pengobatan infeksi ini biasanya diobati dengan antibiotik golongan penisilin seperti ampisilin dan amoksisilin. Mekanisme kerja antibiotik golongan penisilin adalah dengan cara mencegah sintesis peptidoglikan (jaringan makromolekular pada dinding sel bakteri) sehingga dinding sel akan melemah dan akibatnya sel bakteri akan mengalami lisis. Dari penelitian yang dilakukan, pemberian antibiotik siprofloksasin dan amoksisilin menurunkan persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin oleh bakteri *E. coli* dan *S. aureus*. Pada 1 dan 2 jam setelah pemberian antibiotik siprofloksasin dan amoksisilin terlihat adanya penurunan *up take* dibandingkan dengan kontrol, hal ini diduga karena adanya kompetisi antara radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin dengan antibiotik dalam mengikat suatu *binding site* pada dinding bakteri akan tetapi antibiotik belum bekerja dengan maksimal untuk membunuh bakteri. Selanjutnya, persentase *up take* terlihat semakin kecil setelah 24 jam pemberian antibiotik siprofloksasin dan amoksisilin, hal ini dimungkinkan karena jumlah bakteri sudah mulai berkurang disebabkan efek terapi dari antibiotik tersebut[18].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian pendahuluan ini dapat disimpulkan bahwa pemberian antibiotik siprofloksasin dan amoksisilin dapat menurunkan persentase *up take* radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin oleh bakteri *E. coli* dan *S. aureus*. Hasil ini diharapkan dapat menjadi data dukung untuk studi lanjutan mengenai interaksi antibiotik dengan radiofarmaka penyidik infeksi guna membantu klinisi di kedokteran nuklir untuk mencegah terjadinya kesalahan diagnosis.

5. DAFTAR PUSTAKA

1. BENITEZ et al. Labeling of antibiotics for infection diagnosis, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 50 (2006) 147-152.
2. WELLING M.M. et al, Current status of imaging infections with radiolabeled anti-infective agents, Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry 8 (2009) 272-287.
3. AKHTAR et al, Antimicrobial peptides as infection imaging agents : better than radiolabeled antibiotics, International Journal of Peptides, (2012) 1-19.
4. SRIYANI M.E., dkk., Karakteristik penyimpanan kit cair radiofarmaka siprofloksasin dalam wadah tunggal. Prosiding Seminar Nasional V, SDM Teknologi Nuklir, (2009) 661-668.
5. ZAINUDDIN N dkk, Pengembangan dan aplikasi klinis kit kering radiofarmaka siprofloksasin, Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia X (1) (2009) 11-24.
6. ZAINUDDIN N., Development of ciprofloxacin radiopharmaceutical formulation in single vial, Indonesian Journal of Pharmacy 21 (2010) 139-149.
7. SUMPENA Y., dkk., Biodistribusi dan uji clearance ^{99m}Tc -siprofloksasin pada mencit (*Mus musculus*) yang terinfeksi bakteri *Escherichia coli*, Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir PTNBR – BATAN (2007) 393-398.
8. BRITTON, WAREHAM, DAS, KARTAMIHARDJA, et al, Imaging bacterial infection with ^{99m}Tc -ciprofloxacin (Infecton), J Clin Pathol. 55 (2002) 817-823.
9. KARTAMIHARDJA, Pencitraan ^{99m}Tc -ciprofloxacin dibandingkan dengan ^{99m}Tc HMPAO-WBC pada penderita infeksi tulang dan sendi, Majalah Kedokteran Bandung XXXVIII (2) (2006) 59-65.
10. LEE et al, Tc-99m Ciprofloxacin SPECT of pulmonary tuberculosis, Nucl Med Mol Imaging 4 (2010) 116-122.
11. OLIVIERA, Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review, Annals of the Brazilian Academy of Sciences 80 (4) (2008) 665-675.
12. VALLABHAJOSULA et al, Altered biodistribution of radiopharmaceuticals : Role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors, Seminars in Nuclear Medicine, (2010) 220 - 240.
13. PERALES, A Portable database of adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals, Journal of Nuclear Medicine Technology 41 (3) (2013) 1-4.
14. PRADIPTA dkk, Three years of anti bacterial consumption in Indonesian Community Health Centers: The application of anatomical therapeutic chemical/defined daily doses and drug utilization 90% method to monitor antibacterial use, Journal of Family and Community Medicine 22 (2) (2015) 101-105.
15. ANDREWS, Determination of minimum inhibitory concentrations, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 48 Supp. S1 (2001) 5-16.
16. ALEXANDER et al, Binding of ciprofloxacin labelled with technetium Tc-99m versus ^{99m}Tc -pertechnetate to a live and killed equine isolate of *Escherichia coli*, The

- Canadian Journal of Veterinary Research 69
(2005) 272-277.
17. QADIR et al, In-vitro binding assay study of ^{99m}Tc -flouroquinolones with *E. coli*, *Salmonella* and *Ps. aeruginosa*, Alexandria Journal of Medicine 51 (2015) 47-52.
 18. AKHTAR et al, An imaging analysis of ^{99m}Tc -UBI (29 – 41) uptake in *S. aureus* infected thighs of rabbits on ciprofloxacin treatment, Eur J Nucl Med Mol Imaging 35 (2008) 1056 – 1064